Les états d'hypersensibilite de type II

(H.S. cytotoxique)

H.S. cytotoxique est due à l'action des Ac (IgG ou IgM) sur des cellules cibles portant l'Ag spécifique pouvant être un:

- Élément constitutif de la membrane
- Molécule adsorbée sur la membrane

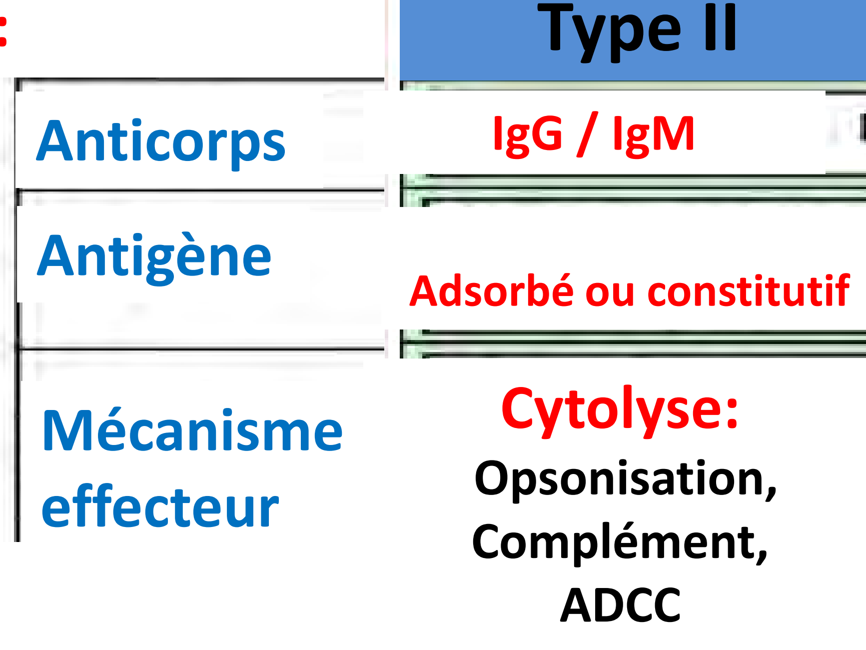
Les modèles les plus classiques sont :

✓ **Les allo-immunisations :**
- MHNN (IgG anti-Rh)
- Réactions post-transfusionnelles
- Réponses post-greffe d'organe.

✓ **Manifestations auto-immunes :**
- Anémies hémolytiques auto-immunes
- Syndrome de *Goodpasture*
- Thyroïdite
- Myasthénie

✓ **Cytopénies médicamenteuses**

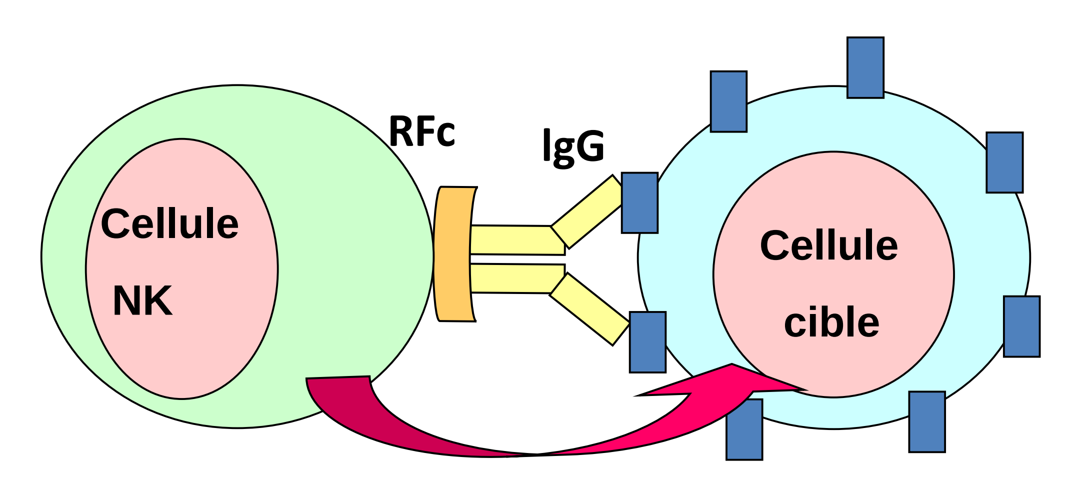
✓ **Thrombopénies**



	Type II
Anticorps	IgG / IgM
Antigène	Adsorbé ou constitutif
Mécanisme effecteur	Cytolyse: Opsonisation, Complément, ADCC

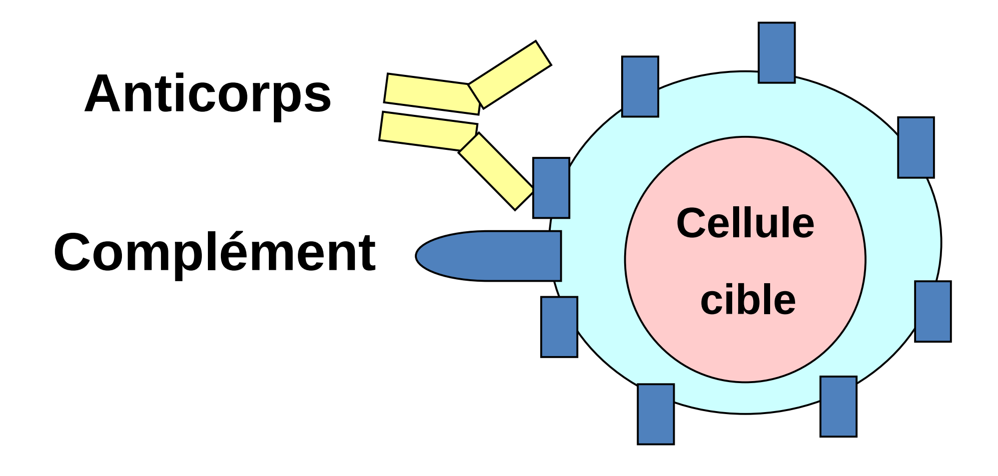
Mécanismes lésionnels

a) Cytotoxicité cellulaire dépendante d'anticorps (ADCC)



Les cellules NK reconnaissent toute cible recouverte d'IgG et la détruisent par action directe, sans intervention du complément.

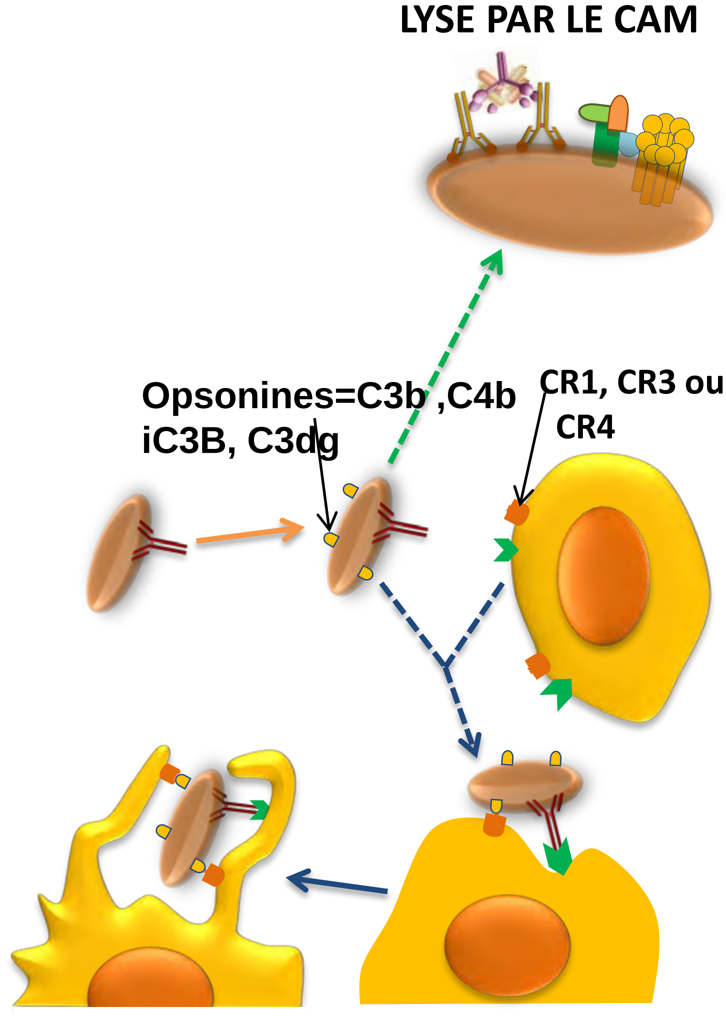
b) Lyse par le complément



- Ac d'isotype IgM et IgG1 ou IgG3, Activation de la voie classique jusqu'à la formation du complexe d'attaque membranaire.

- Opsonisation des cellules par le C3b et C3bi,
Phagocytose par les macrophages.

C) Opsonisation



A- Allo immunisations

- Fait suite à l'introduction dans l'organisme de l'un des allo antigènes érythrocytaires, leucocytaires

- Survient dans 3 circonstances :
  - Grossesses → allo immunisation fœto-maternelle (MHNN),
  - Transfusions sanguines,
  - Transplantations d'organes ou de tissus.

1- Allo-immunisation fœto-maternelle = MHNN par incompatibilité rhésus

Le système Rhésus est une des causes principales de la MHNN, les Ag du système Rhésus sont exprimées à la surface des GR.
L'Ag D est le plus important cliniquement : forte **immunogénicité.**

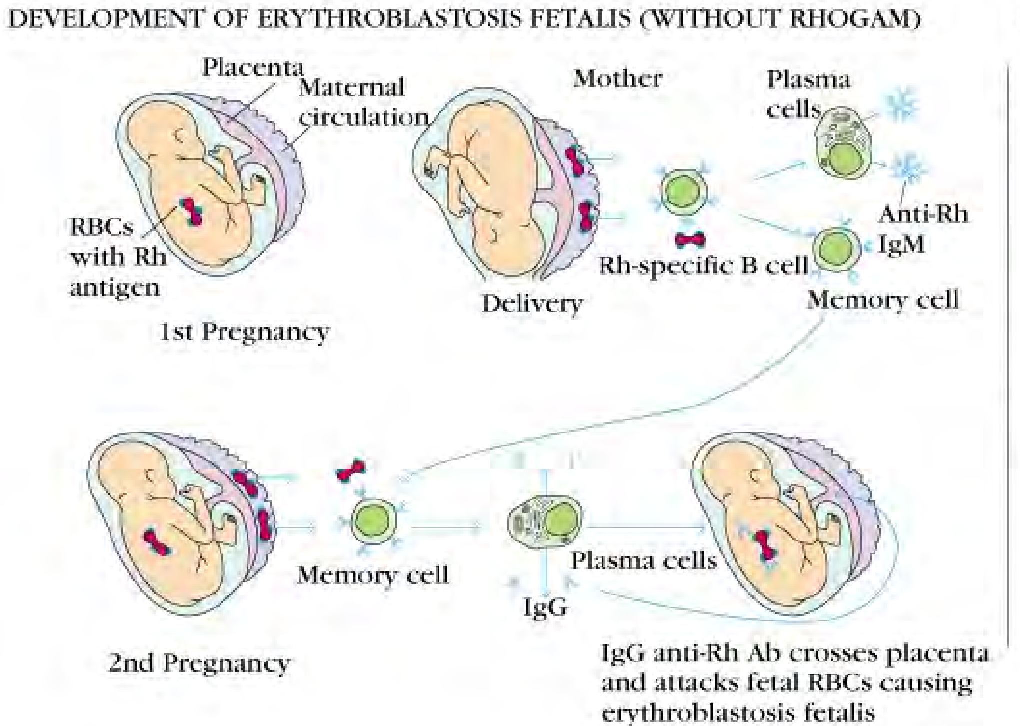
Chez les individus RhD-:

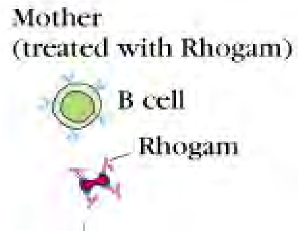
* *1ère grossesse :* cellules du fœtus Rh+ → mère Rh– ⇒ RI primaire lente avec Ac détectables plusieurs semaines après la naissance.
* 2ème grossesse **: si de nouveau, fœtus Rh+ → mère Rh– ⇒ RI secondaire rapide,** intense à IgG anti-Rh qui passent chez le fœtus ou le nouveau-né ⇒ **hémolyse avec ↑ bilirubine toxique avec atteinte neurologique.**

TRT : - Préventif : administration à la mère après la Nce, d'IgG anti-Rh

⇒ immunosuppression spécifique.

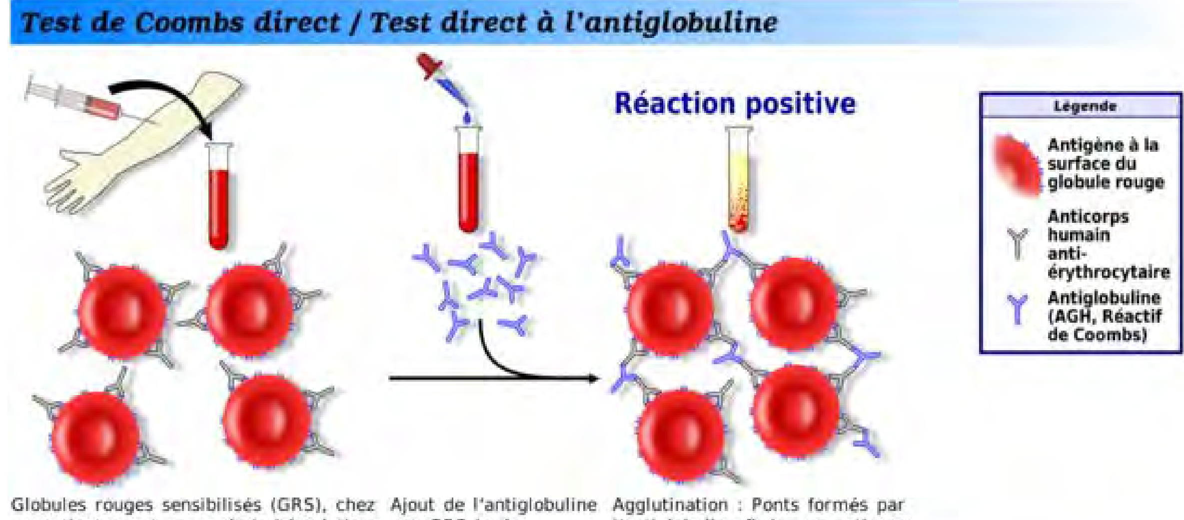
- Curatif chez le nouveau-né : exsanguino-transfusion.


DEVELOPMENT OF ERYTHROBLASTOSIS FETALIS (WITHOUT RHOGAM)
Placenta
Maternal circulation
RBCs with Rh antigen
1st Pregnancy
Mother
Delivery
Rh-specific B cell
Plasma cells
Anti-Rh IgM
Memory cell
2nd Pregnancy
Memory cell
Plasma cells
IgG
IgG anti-Rh Ab crosses placenta and attacks fetal RBCs causing erythroblastosis fetalis

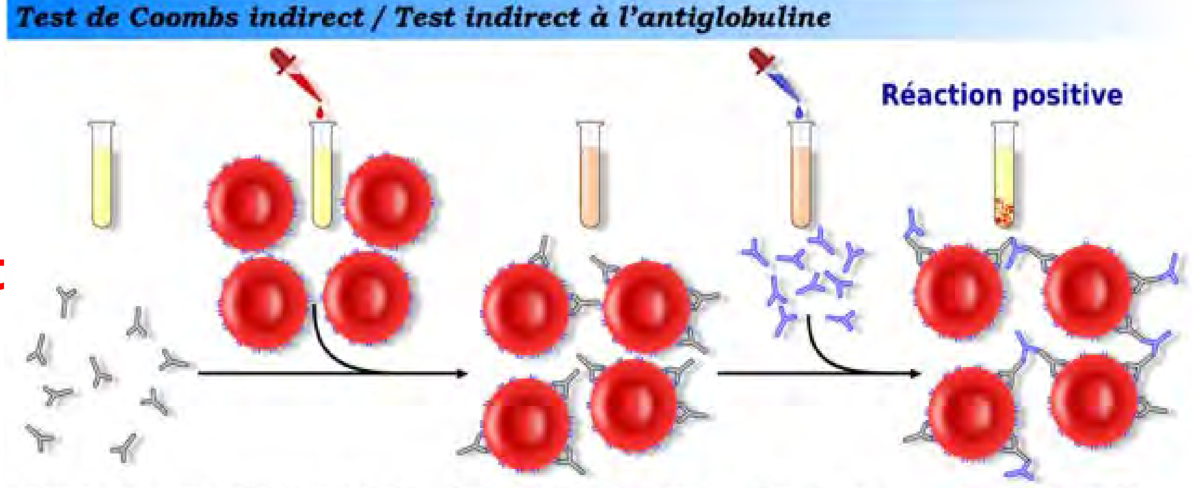

PREVENTION (WITH RHOGAM)
Mother (treated with Rhogam)
B cell
Rhogam
Prevents B-cell activation and memory cell formation

Diagnostic de la MHNN

Test de *Coombs direct* *(sang de cordon)*



Test de Coombs indirect (sérum de la mère)



2- Réaction transfusionnelle par incompatibilité ABO

- Liée à des Ac naturels en l'absence d'immunisation par des GR étrangers (ABO)
- Réaction immédiate due aux IgM
- Activation du complément
- Hémolyse intra vasculaire
- Toxicité liée à l'hémoglobine

3- Rejet de greffe hyper aigu

Il survient quand le receveur possède des Ac préformés contre les Ag du greffon (tissu revascularisé directement après la transplantation)

Les réactions les plus graves sont dues aux Ag ABO exprimés sur les cellules rénales (Ac +C dans les vaisseaux sanguins).

Les molécules HLA peuvent être responsables de ce type de réaction.

Afin de prévenir le rejet on s'assure d'une **compatibilité ABO** et on réalise un **cross-match** (test de compatibilité) : leucocytes du donneur + sérum du receveur + C.

B- Manifestations auto-immunes

1- Anémies hémolytiques auto-immunes

Malades produisant des Ac contre leur propres GR

- **par auto Ac « chauds » actifs à 37°C**

Ces auto-Ac sont des **IgG** qui fixent le complément → Hémolyse intravasculaire

L'anémie parait être la conséquence de l'élimination accélérée des érythrocytes opsonisés par les macrophages spléniques.

- **par auto Ac « froids » < 37°C**

Ces auto Ac sont surtout des **IgM** qui fixent fortement le complément → Hémolyse extra vasculaire (tissus)

Due surtout à l'exposition des capillaires cutanés au froid.

Ces anémies touchent surtout le sujet âgé.

Le diagnostic immunologique repose sur le test de *Coombs* direct ou indirect.

2-Le Syndrome de Goodpasture

:

Clinique : néphrite associée à des hémorragies pulmonaires



Syndrome hémorragique du poumon

Diagnostic immunologique: mise en évidence des **auto-Ac anti-membrane basale glomérulaire (MBG)**

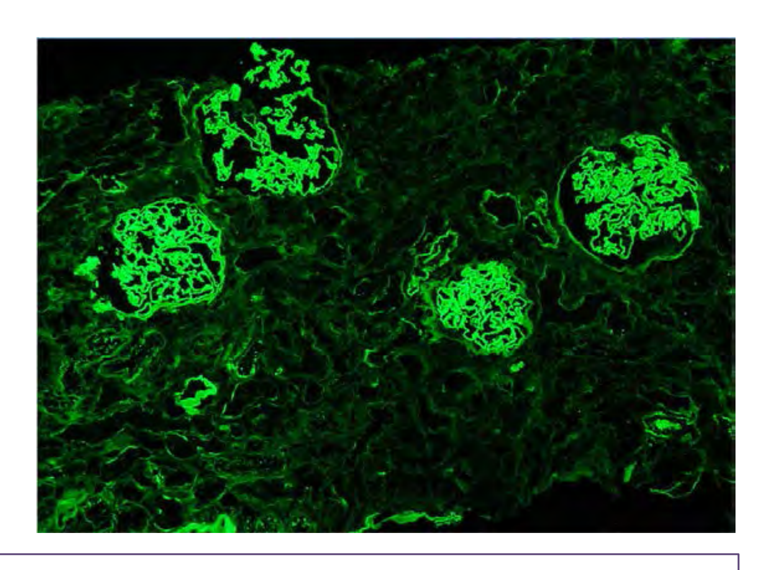
1. IF Directe (IFD):

sur un prélèvement de **PBR du patient**

2. IF Indirecte (IFI):

sur le sérum du patient

Testé sur coupe de rein de rat.



fluorescence linéaire des glomérules.

C- Anémie hémolytique induite par des médicaments

Les molécules du médicament sont adsorbées de façon non spécifique sur la membrane du GR formant un complexe haptène-porteur.
Ce complexe induit la formation d'Ac qui se lient au médicament adsorbé sur le GR.
Ces Ac entraînent soit la destruction du GR par le complément, soit sa capture par des phagocytes de la rate ou du foie.

D- Diagnostic des phénomènes de types II

Démontrer la fixation de l'anticorps et/ou de facteurs du complément à la surface de la cellule cible:

- Soit par une technique d'immunofluorescence (ajout d'un anticorps anti-Ig humain couplé à une molécule fluorescente).
- Soit par test fonctionnel
  - Test de Coombs direct ou indirect.
  - Cross match.

D- Conclusion

Des anticorps cytotoxiques sont de plus en plus utilisés dans diverses applications thérapeutiques.

Ils induisent la mort cellulaire en tant que procédé basé sur les mécanismes de l'hypersensibilité type II ; ces anticorps agissent en bloquant les voies de signalisation intervenant dans la pathogénie de la maladie:

- Ac anti-CD4
- Ac anti CD20 : RITUXIMAB (ADCC).